

生物等效性研究

Bioequivalence Study

替吉奥胶囊 (S-1) 在中国癌症患者体内的
药代动力学和生物等效性

Pharmacokinetics and bioequivalence of S-1 capsules in Chinese patients with cancer

邹卉瑜^{1,2}, 陈笑艳², 张逸凡²,
刘可², 钟大放^{1,2}(1 苏州大学, 江苏 苏州 215000; 2 中国科学院
上海药物研究所, 上海 201203)ZOU Hui-yu^{1,2}, CHEN Xiao-yan²,
ZHANG Yi-fan², LIU Ke²,
ZHONG Da-fang^{1,2}(1. Soochow University, Suzhou
215000, Jiangsu Province, China; 2.
Shanghai Institute of Materia Medica,
Chinese Academy of Sciences, Shanghai
201203, China)

收稿日期: 2010-01-08

修回日期: 2010-03-17

作者简介: 邹卉瑜 (1986-), 女, 硕士研究生,
主要从事药物代谢动力学

通讯作者: 钟大放, 教授, 博士生导师

Tel (021) 50800738

E-mail dfzhong@mail.shnc.ac.cn

摘要: 目的 研究替吉奥胶囊 (S-1, 抗肿瘤药) 在中国癌症患者体内的药代动力学特性并评价其生物等效性。方法 21 名癌症患者随机交叉单剂量口服替吉奥胶囊 (受试制剂) 和艾斯万 (参比制剂) 各 50 mg 后, 采用液相色谱-串联质谱法测定血浆中替加氟、5-氟尿嘧啶、吉美嘧啶和奥替拉西的浓度, 并进行药代动力学和生物等效性研究。结果 受试者口服受试制剂和参比制剂后, 血浆中替加氟的 C_{max} 分别为 (1887.0 ± 491.0) 和 $(1876.0 \pm 522.0) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; $t_{1/2}$ 分别为 (11.5 ± 5.3) 和 $(11.6 \pm 5.0) \text{ h}$; $AUC_{0-\infty}$ 分别为 (20.8 ± 9.6) 和 $(19.8 \pm 10.0) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。5-氟尿嘧啶的 C_{max} 分别为 (121.8 ± 44.3) 和 $(119.7 \pm 45.1) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; $t_{1/2}$ 分别为 (2.2 ± 1.8) 和 $(2.1 \pm 1.6) \text{ h}$; $AUC_{0-\infty}$ 分别为 (591.2 ± 176.2) 和 $(580.1 \pm 186.9) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。吉美嘧啶的 C_{max} 分别为 (304.6 ± 107.3) 和 $(297.2 \pm 103.6) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; $t_{1/2}$ 分别为 (4.1 ± 1.8) 和 $(4.0 \pm 2.5) \text{ h}$; $AUC_{0-\infty}$ 分别为 (1458.0 ± 1094.0) 和 $(1410.0 \pm 1043.0) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。奥替拉西 C_{max} 分别为 (77.4 ± 77.3) 和 $(79.9 \pm 73.4) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; $t_{1/2}$ 分别为 (4.7 ± 2.7) 和 $(4.3 \pm 2.0) \text{ h}$; $AUC_{0-\infty}$ 分别为 (403.7 ± 333.2) 和 $(427.8 \pm 377.3) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。受试制剂中替加氟、5-氟尿嘧啶、吉美嘧啶和奥替拉西的相对生物利用度分别为 $(108.1 \pm 23.6)\%$, $(104.9 \pm 24.2)\%$, $(107.2 \pm 23.9)\%$ 和 $(103.4 \pm 39.0)\%$ 。结论 $AUC_{0-\infty}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 经对数转换后, 应用方差分析法、双单侧 t 检验及 90% 信区间判断, 2 制剂具有生物等效性。

关键词: 替吉奥 (S-1); 液相色谱-串联质谱法; 药代动力学; 生物等效性

中图分类号: R969.1 R979.1 文献标识码: A

文章编号: 1002-6821(2010)05-0349-06

Abstract Objective To study the pharmacokinetics and bioequivalence of S-1 in Chinese patients with cancer after single oral administration.

Methods A single dose of 50 mg test and reference formulations were given according to an open randomized two way crossover design. The plasma concentrations of tegafur (FT), 5-fluorouracil (5-FU), gimeracil (CDHP), and oxonic acid (Oxo) in plasma were determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Results** The main pharmacokinetic parameters of test and reference formulations were as follows: the values of C_{max} for FT were (1887.0 ± 491.0) and $(1876.0 \pm 522.0) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $t_{1/2}$ were (11.5 ± 5.3) and $(11.6 \pm 5.0) \text{ h}$, $AUC_{0-\infty}$ were (20.8 ± 9.6) and $(19.8 \pm 10.0) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively. The values of C_{max} for 5-FU were (121.8 ± 44.3) and $(119.7 \pm 45.1) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $t_{1/2}$ were (2.2 ± 1.8) and $(2.1 \pm 1.6) \text{ h}$, $AUC_{0-\infty}$ were (591.2 ± 176.2) and $(580.1 \pm 186.9) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively. The values

of C_{max} for CDHP were (304.6 ± 107.3) and (297.2 ± 103.6) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $t_{1/2}$ were (4.1 ± 1.8) and (4.0 ± 2.5) h, AUC_{0-1} were (1458.0 ± 1094.0) and (1410.0 ± 1043.0) $\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ respectively. The values of C_{max} for Oxo were (77.4 ± 77.3) and (79.9 ± 73.4) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $t_{1/2}$ were (4.7 ± 2.7) and (4.3 ± 2.0) h, AUC_{0-1} were (403.7 ± 333.2) and (427.8 ± 377.3) $\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively. The relative bioavailability of FT, 5-FU, CDHP and Oxo in test formulation were $(108.1 \pm 23.6)\%$, $(104.9 \pm 24.2)\%$, $(107.2 \pm 23.9)\%$ and $(103.4 \pm 39.0)\%$, respectively. **Conclusion** The result demonstrated that two formulations were bioequivalent by analysis of variance, two one-sided t test and 90% confidence interval.

Key words S-1; LC-MS/MS; pharmacokinetics; bioequivalence

替吉奥(S-1)由替加氟、吉美嘧啶和奥替拉西钾3种成分组成^[1],最早由日本大鹏药品工业株式会社研制,见图1。其中,替加氟(图1A)主要在肝微粒体细胞色素P450代谢酶系作用下转变为5-氟尿嘧啶(图1B)起抗肿瘤作用^[2]。吉美嘧啶(图1C)为二氢嘧啶脱氢酶抑制剂,可延长血液和肿瘤组织中5-氟尿嘧啶的药效时间^[3]。奥替拉西(图1D)经口服吸收后可在胃肠道内选择性地作用于乳清酸磷酸核糖转移酶,阻断5-氟尿嘧啶磷酸化,减轻5-氟尿嘧啶引起的胃肠道毒副作用^[4]。S-1于1999年在日本首次上市,用于晚期胃癌的一线治疗,2001~2007年先后被批准用于进行性或复发性头颈部肿瘤、进行性或复发性结肠直肠癌、进行性非小细胞肺癌、转移性乳腺癌、转移性胰腺癌和胆管癌的治疗^[5]。已有文献报道^[6-8] S-1在日本、欧洲和美国癌症患者的药代动力学;但目前未见有关于S-1在中国癌症患者体内的药代动力学研究报道。为满足国内临床需要、降低用药成本,随着保护期的结束,国内开始仿制研究,其胶囊剂经国家食品药品监督管理局批准进行临床试验,该药与日本大鹏药业生产的S-1(商品名:爱斯万)具有相同的给药途径和活性成分,因此以爱斯万为参比制剂考察国内研制的替吉奥胶囊的人体相对生物利用度,进行生物等效性评价,并初步探讨了替吉奥胶囊在中国癌症患者体内的药代动力学特性,旨在该药的临床应用提供参考依据。

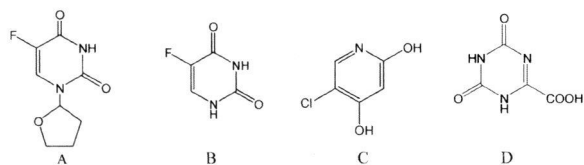


图1 替加氟(A)、5-氟尿嘧啶(B)、吉美嘧啶(C)和奥替拉西(D)的结构式

Figure 1 Structures of tegafur (A), 5-fluorouracil (B), gemcitabine (C) and oxonic acid (D)

材料、对象与方法

1 药品、试剂与仪器

受试制剂:替吉奥胶囊(S-1),规格:每片含替加氟25 mg 吉美嘧啶7.25 mg 奥替拉西钾24.5 mg 批号:0907001NZ,均由齐鲁制药有限公司生产;参比制剂S-1(商品名:爱斯万),规格:每片含替加氟25 mg 吉美嘧啶7.25 mg 奥替拉西钾24.5 mg 批号:9B94A,由日本大鹏药业生产;替加氟对照品,含量:99.72%,批号:0706001S 吉美嘧啶对照品,含量:99.92%,批号:904001S和奥替拉西钾对照品,纯度:99.51%,批号:905001S由齐鲁制药有限公司提供;5-氟尿嘧啶对照品,含量:101.4%,批号:0902249由齐鲁天和惠世制药有限公司提供;烟酸对照品,批号:100434-200301,由中国药品生物制品检定所提供; [$^{13}\text{C}_2$, $^{15}\text{N}_3$] - 奥替拉西钾,批号:0870062由加拿大TRC公司提供。甲醇为色谱纯,美国Sigma公司生产;乙酸,醋酸铵为色谱纯,美国Tedia公司生产;甲酸为色谱纯,德国Fluka公司生产;4-溴甲基-7-甲氧基香豆素,批号:6TFNA和18-冠醚-6,批号:J8KHG,东京化成工业株式会社生产;碳酸钾、N,N-二甲基甲酰胺、乙酸乙酯、氨水和盐酸,均为分析纯,国药集团化学试剂有限公司生产;实验用水由Millipore超纯水系统制备。

液相色谱系统,包括LC-20AD输液泵和SIL-HTA自动进样器,日本岛津公司产品;API 4000串联质谱仪,配有电喷雾电离源(ESI)和大气压化学电离源(APCI)以及Analyst 1.4.1数据处理系统,美国Applied Biosystems公司产品。

2 受试者的选择

本试验严格遵守赫尔辛基宣言的有关伦理准则,试验方案经试验医院伦理委员会批准,在中国人民解放军济南军区总医院、南京医科大学第一附属医院、山东大学齐鲁医院和青岛大学医学院附属医院进行。

选择 21 名男性受试者, 其中包括非小细胞肺癌 6 例, 胃癌 5 例, 结肠癌、食管癌、胰腺癌、胆管癌、前列腺癌、骶骨转移性粘液腺癌、腹腔恶性肿瘤、恶性胸膜间皮瘤、右足纤维肉瘤及咽部弥漫大 B 淋巴瘤各 1 例。受试者平均年龄 (55.2 ± 8.9) 岁, 平均身高 (171.2 ± 3.3) cm, 平均体质量 (64.1 ± 4.9) kg。受试者用药前体温、心率、呼吸、血压等生命体征均正常, 试验前所有受试者肝功、肾功、血常规、心功能检查均符合试验要求。受试者试验前 2 周内未用以下药物治疗: 氟尿嘧啶类抗肿瘤药物 (5-FU、UFT、替加氟、去氧氟尿苷、卡培他滨、卡莫氟、亚叶酸盐 + UFT 联合疗法、左旋亚叶酸盐 + 氟尿嘧啶联合疗法)、氟尿嘧啶类抗真菌药物、氟胞嘧啶、索利夫定及其结构类似物如溴夫定。

3 分组给药与血样采集

本试验采用双周期 2 制剂随机开放交叉试验设计。受试者随机分为 2 组, 于实验前 1 d 统一清淡饮食后禁食过夜 (10 h 以上), 试验日清晨空腹口服替吉奥胶囊或爱斯万各 50 mg (按替加氟计算), 用温开水 250 mL 送服。服药后 3 h 统一标准餐。21 名受试者服药 5 d 后, 2 组交叉服药。受试者在试验期间禁服茶、咖啡及其他含咖啡因和醇类饮料, 并禁止吸烟。整个试验过程在临床医生的监护下, 观察受试者的不良反应。并备有相应的抢救设备和药品, 一旦出现严重不良事件, 立即采取相应的急救措施和治疗。

分别于给药前 (0 h) 和给药开始后 0.5、1、2、4、6、8、10、12、24、36、48 h 取前臂正中静脉取血, 每次取 5 mL 至经肝素抗凝的干燥试管内, 立即置于离心机中, 4 °C 下 3 000 r·min⁻¹ 离心 15 min, 取上层血浆, 转移至另外洁净干燥试管, 分 2 份 - 70 °C 以下保存, 待测。

4 血浆样品的测定方法

按照前文^[9]方法进行测定。

4.1 替加氟、5-氟尿嘧啶与吉美嘧啶的血药浓度测定

血浆样品经甲醇沉淀蛋白后, 采用 LC-MS/MS 法同时测定替加氟、5-氟尿嘧啶和吉美嘧啶的浓度。

色谱柱为 Synergi 4u Hydrio-RP 80A 柱 (150 mm × 4.6 mm, 4 μm, 美国 Phenomenex 公司); 预柱为 C₁₈ 保护柱 (4 mm × 3.0 mm, 美国 Phenomenex 公司); 流动相为甲醇-水-氨水-乙酸 (27: 73: 0.18 × 10⁻²: 0.18 × 10⁻¹)。

离子源为电喷雾电离源 (ESI), 扫描方式为多反应监测 (MRM)。用于定量分析的离子反应分别为 m/z 199⁺ m/z 42 (替加氟)、 m/z 129⁺ m/z 42 (5-氟

尿嘧啶)、 m/z 144⁺ m/z 100 (吉美嘧啶) 和 m/z 122⁺ m/z 78 (内标烟酸)。

替加氟、5-氟尿嘧啶、吉美嘧啶和内标烟酸的保留时间分别为 6.71、3.69、7.11 和 4.23 min。

4.2 奥替拉西的血药浓度测定

血浆样品经甲醇沉淀蛋白后, 用盐酸 60 °C 下孵化反应, 孵化结束后于 40 °C 氮气流下吹干, 向残渣中加入衍生化试剂 (取适量 4-溴甲基-7-甲氧基香豆素和 18-冠醚-6 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 10 mL) 和碳酸钾, 于 60 °C 反应 1 h 后, 用乙酸乙酯进行液-液萃取后, 用 LC-MS/MS 法测定奥替拉西。

色谱柱为 Zorbax SB-C₁₈ 柱 (150.0 mm × 4.6 mm, 5.0 μm, 美国 Agilent 公司); 预柱为 C₁₈ 保护柱 (4 mm × 3 mm, 美国 Phenomenex 公司); 流动相为甲醇-20 mmol·L⁻¹ 醋酸铵-甲酸 (70: 30: 0.3)。

离子源为大气压化学电离源 (APCI); 扫描方式为多反应监测 (MRM)。用于定量分析的离子反应分别为 m/z 490⁺ m/z 259 (奥替拉西衍生化产物) 和 m/z 495⁺ m/z 262 (¹³C₂ ¹⁵N₃)-奥替拉西衍生化产物)。

奥替拉西和内标 [¹³C₂ ¹⁵N₃]-奥替拉西的衍生化产物保留时间分别为 6.52 和 6.49 min。

5 数据处理

试验所得的血药浓度数据采用皖南医学院孙瑞元教授主编 DAS 2.0 软件计算主要药代动力学参数。 t_{max} 和 C_{max} 值采用实测值; 梯形法计算 AUC_{0-t} 值和 $AUC_{0-\infty}$ 值。 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 经对数转换后, 用方差分析法、双单侧 *t* 检验及 90% 置信区间进行等效性判断, t_{max} 采用非参数法进行检验。

结 果

1 方法学确证

本实验室已建立了 LC-MS/MS 法^[9]测定人血浆中替加氟、5-氟尿嘧啶和吉美嘧啶的浓度。结果显示, 吉美嘧啶和 5-氟尿嘧啶的线性范围为 2~500 ng·mL⁻¹, 替加氟的线性范围为 12~3 000 ng·mL⁻¹, 奥替拉西的线性范围为 2~150 ng·mL⁻¹。吉美嘧啶的提取回收率为 100%~106%, 日内和日间 RSD 均 < 15%, 准确度 RE 在 -4.1%~0.5%。5-氟尿嘧啶的提取回收率为 83.4%~93.5%, 日内和日间 RSD 均 < 15%, 准确度 RE 在 0.8%~10.7%。替加氟的提取回收率为 97.2%~107%, 日内和日间 RSD 均 < 15%, 准确度 RE 在 -6.9%~1.8%。奥替拉西衍生化产物的提取回收率为 67.4%~76.5%, 日内和日间 RSD 均 <

15%, 准确度 RE 在 - 4. 1% ~ - 0. 9%。结果显示, 该方法适用于替吉奥胶囊的药代动力学及生物等效性研究。

2 血药浓度 - 时间曲线

21 名癌症受试者单剂量口服替吉奥胶囊或爱斯万各 50 mg 后血药浓度 - 时间曲线, 见图 2。

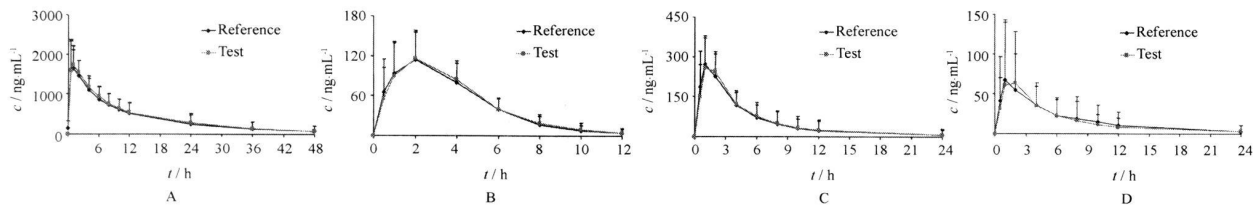


图 2 单剂量口服受试与参比替吉奥胶囊后的平均血药浓度 - 时间曲线 (n = 21, mean ± SD)

Figure 2 Mean plasma concentration - time curves after a single oral dose of test or reference capsules (n = 21, mean ± SD)

A. Tegafur B. 5- fluorouracil C. Gimeracil D. Oxonic acid

3 药代动力学参数

将 21 名癌症受试者口服受试制剂和参比制剂各 50 mg 后的血药浓度 - 时间数据, 用 DAS 2. 0 软件处理得到的主要药代动力学参数, 见表 1。

以 AUC_{0-t} 计算得受试制剂中替加氟、5- 氟尿嘧啶、吉美嘧啶和奥替拉西的平均相对生物利用度分别为 (108. 1 ± 23. 6)%, (104. 9 ± 24. 2)%, (107. 2 ± 23. 9)% 和 (103. 4 ± 39. 0)%。

表 1 受试者单剂量口服受试或参比制剂替吉奥胶囊后的替加氟 (tegafur)、5- 氟尿嘧啶 (5- fluorouracil)、吉美嘧啶 (gimeracil) 和奥替拉西 (oxonic acid) 的主要药代动力学参数

Table 1 Pharmacokinetic parameters of tegafur 5- fluorouracil gimeracil and oxonic acid after a single oral dose of test or reference capsules

D rug	Param eter	Test	R eference
T egafur	$AUC_{0-t} (\mu g \cdot mL^{-1} \cdot h)$	20. 8 ± 9. 6	19. 8 ± 10. 0
	$AUC_{0-\infty} (\mu g \cdot mL^{-1} \cdot h)$	23. 1 ± 14	22. 0 ± 15. 6
	$t_{1/2} (h)$	11. 5 ± 5. 3	11. 6 ± 5. 0
	$t_{max} (h)$	1. 0 ± 0. 5	1. 0 ± 0. 9
	$C_{max} (ng \cdot mL^{-1})$	1887. 0 ± 491. 0	1876. 0 ± 522. 0
5- Fluorouracil	$AUC_{0-t} (ng \cdot mL^{-1} \cdot h)$	591. 2 ± 176. 2	580. 1 ± 186. 9
	$AUC_{0-\infty} (ng \cdot mL^{-1} \cdot h)$	619. 2 ± 207. 8	594. 6 ± 191. 9
	$t_{1/2} (h)$	2. 2 ± 1. 8	2. 1 ± 1. 6
	$t_{max} (h)$	2. 4 ± 1. 2	1. 9 ± 0. 9
	$C_{max} (ng \cdot mL^{-1})$	121. 8 ± 44. 3	119. 7 ± 45. 1
G imeracil	$AUC_{0-t} (ng \cdot mL^{-1} \cdot h)$	1458. 0 ± 1094. 0	1410. 0 ± 1043. 0
	$AUC_{0-\infty} (ng \cdot mL^{-1} \cdot h)$	1498. 0 ± 1150. 0	1458. 0 ± 1130. 0
	$t_{1/2} (h)$	4. 1 ± 1. 8	4. 0 ± 2. 5
	$t_{max} (h)$	1. 4 ± 0. 6	1. 3 ± 0. 6
	$C_{max} (ng \cdot mL^{-1})$	304. 6 ± 107. 3	297. 2 ± 103. 6
Oxonic acid	$AUC_{0-t} (ng \cdot mL^{-1} \cdot h)$	403. 7 ± 333. 2	427. 8 ± 377. 3
	$AUC_{0-\infty} (ng \cdot mL^{-1} \cdot h)$	441. 2 ± 344. 3	459. 2 ± 391. 8
	$t_{1/2} (h)$	4. 7 ± 2. 7	4. 3 ± 2. 0
	$t_{max} (h)$	2. 7 ± 2. 6	2. 3 ± 2. 4
	$C_{max} (ng \cdot mL^{-1})$	77. 4 ± 77. 3	79. 9 ± 73. 4

n = 21, mean ± SD

4 生物等效性评价

将受试制剂与参比制剂的 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 经对数转换后, 采用方差分析、双单侧 t 检验及

90% 置信区间判断生物等效性。结果见表 2。

受试制剂中替加氟、5- 氟尿嘧啶、吉美嘧啶以及奥替拉西的 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的 90% 置信区间在参

表 2 (1-2 α)% 置信区间结果Table 2 The results of (1-2 α)% confidence interval

Parameter	90% Confidence interval(%)			
	Tegafur	5-Fluorouracil	Gimeracil	Oxonic acid
AUC _{0-t}	98.5~113.9	95.0~111.0	98.5~112.1	83.3~112.2
AUC _{0-∞}	98.3~114.3	95.9~112.7	99.0~110.3	84.6~113.9
C _{max}	92.9~111.1	94.1~112.9	89.9~120.9	74.7~121.6

比制剂的 80.0% ~ 125.0%, C_{max} 在 70.0% ~ 143.0%。上述结果表明, 2 种制剂生物等效。用非参数检验对各成分的 t_{max} 进行统计分析 ($P > 0.05$), 无显著性差异。

讨 论

受试者单次口服替吉奥胶囊 50 mg 按照平均每人体表面积 1.85 m^2 计算, 相当于 $27 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 结果显示, 在此剂量下, 替加氟的 C_{max} 为 $(1887.0 \pm 491.0) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-t} 为 $(20.8 \pm 9.6) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。中国患者与欧美患者^[7, 8]相比, 替加氟的 C_{max} 和 AUC_{0-t} 较高, 与日本患者^[6]基本一致。有文献报道^[2] 替加氟主要是由 CYP2A6 代谢, 人体内 CYP2A6 的表达量存在种族差异^[10], 与日本人相比, 他在白种人中表达较多。推测 CYP2A6 表达量的种族差异可能导致了上述结果。

5-氟尿嘧啶是替加氟的活性代谢产物^[2], 受试者单次口服替吉奥胶囊 50 mg 后, 5-氟尿嘧啶的 C_{max} 为 $(121.8 \pm 44.3) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-t} 为 $(591.2 \pm 176.2) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。 $t_{1/2}$ 和 t_{max} 分别为 (2.2 ± 1.8) 和 $(2.4 \pm 1.2) \text{ h}$, 表明了 5-氟尿嘧啶在患者体内能够快速消除, 该药代动力学特点是由以下两方面共同决定的: 替加氟向 5-氟尿嘧啶的转化速率; 吉美嘧啶对二氢嘧啶脱氢酶的抑制强度。

吉美嘧啶为二氢嘧啶脱氢酶抑制剂, 主要作用是抑制 5-氟尿嘧啶的降解, 延长 5-氟尿嘧啶的作用时间^[3]。受试者单次口服替吉奥胶囊 50 mg 后, 经药代动力学参数计算, 吉美嘧啶的 C_{max} 为 $(304.6 \pm 107.3) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-t} 为 $(1458.0 \pm 1094.0) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。Hirata^[6] 等通过测定尿液中的吉美嘧啶, 发现 50% 的吉美嘧啶主要是经过肾排泄。在临床试验前, 应当对患者的肾功能做相应的检查, 避免由于肾功能缺陷导致吉美嘧啶浓度的升高, 进一步导致患者体内 5-氟尿嘧啶浓度的提高而引起不必要的毒副作用, 必要时可调整给药剂量。

受试者单次口服替吉奥胶囊 50 mg 后, 奥替拉西

的 C_{max} 为 $(77.4 \pm 77.3) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-t} 为 $(403.7 \pm 333.2) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, C_{max} 和 AUC_{0-t} 的 RSD 分别为 99.8% 和 82.5%, 表明奥替拉西在不同患者之间存在显著差异, 这可能与患者的胃排空状态有关, 导致胃肠道 pH 的差异。Mende^[11] 等人研究了食物对 S-1 药代动力学的影响, 结果表明在空腹状态下, 奥替拉西的 C_{max} 和 AUC_{0-t} 明显升高。因此空腹给药条件下, 可以增加奥替拉西的生物利用度, 从而大大减轻 5-氟尿嘧啶引起的胃肠道毒副作用。

受试者单剂量口服受试或参比制剂后, 替加氟、5-氟尿嘧啶和吉美嘧啶均表现出良好的生物等效性; 但奥替拉西药代动力学个体差异大, 药代动力学参数对应的置信区间较宽, 在生物等效性评价中值得特别注意, 必要时应扩大受试者例数。

本试验研究表明, 替吉奥胶囊与爱斯万在人体内具有相似的体内过程和药代动力学特征。替吉奥胶囊中替加氟、5-氟尿嘧啶、吉美嘧啶和奥替拉西的相对生物利用度分别为 $(108.1 \pm 23.6)\%$, $(104.9 \pm 24.2)\%$, $(107.2 \pm 23.9)\%$ 和 $(103.4 \pm 39.0)\%$ 。AUC_{0-t}、AUC_{0-∞} 和 C_{max} 经对数转换后, 应用方差分析法、双单侧 t 检验及 90% 置信区间判断, 2 制剂具有生物等效性。

参考文献:

- [1] Shirasaka T, Shinamoto Y, Ohshino H, *et al.* Development of a novel form of an oral 5-fluorouracil derivative (S-1) directed to the potentiation of the tumor selective cytotoxicity of 5-fluorouracil by two biochemical modulators [J]. *Anticancer Drugs* 1996; 7: 548-557.
- [2] Ikeda K, Yoshisue K, Matsushima E, *et al.* Bioactivation of tegafur to 5-fluorouracil is catalyzed by cytochrome P-450 2A6 in human liver microsomes *in vitro* [J]. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4409-4415.
- [3] Tatsumi K, Fukushima M, Shirasaka T, *et al.* Inhibitory effects of pyrimidine, barbituric acid and pyridine derivatives on 5-fluorouracil degradation in rats liver extracts [J]. *Jpn J Cancer Res* 1987; 78: 748-755.
- [4] Shirasaka T, Shinamoto Y, Fukushima M. Inhibition by oxonic

- acid of gastrointestinal toxicity of 5-fluorouracil without loss of its antitumor activity in rats[J]. *Cancer Res*, 1993; 53: 4004-4009
- [5] Shirasaka T. Development history and concept of an oral anticancer agent S-1 (TS-1): Its clinical usefulness and future vistas[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2009; 39: 2-15.
- [6] Hirata K, Horiuchi N, Aiba K, *et al*. Pharmacokinetic study of S-1, a novel oral fluorouracil antitumor drug[J]. *Clin Cancer Res*, 1999; 5: 2000-2005
- [7] Peters GJ, Noordhuis P, van Kuilenburg AB, *et al*. Pharmacokinetics of S-1, an oral formulation of fluorouracil, oxonic acid and 5-chloro-2,4-dihydropyridine (molar ratio 10:4:1) in patients with solid tumors[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2003; 52: 1-12
- [8] Hoff PM, Saad ED, Ajani JA, *et al*. Phase I study with pharmacokinetics of S-1, an oral daily schedule for 28 days in patients with solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2003; 9: 134-142.
- [9] Liu K, Zhong DF, Zou HY, *et al*. Determination of tegafur, 5-fluorouracil, gimeracil and oxonic acid in human plasma using liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2010; 52: 550-556.
- [10] Shimada T, Yamazaki H, Guengerich FP. Ethnic-related differences in coumarin 7-hydroxylation activities catalyzed by cytochrome P4502A6 in liver microsomes of Japanese and Caucasian populations[J]. *Xenobiotica*, 1996; 26: 395-403.
- [11] Mende B, Krauss J, Thyssen D, *et al*. Pharmacokinetic study of S-1[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2009; 47: 65-67.

• 信息 • 书讯 • 其他 •

第十二次全国临床药理学学术会议 (第一轮通知)

为推动我国临床药理学的发展,交流临床药理学研究成果和经验,促进创新药物研发,并加强临床合理用药,中国药理学临床药理专业委员会定于 2010 年 10 月 22~25 日在湖北省武汉市召开第十二次全国临床药理学学术会议。本次会议由临床药理专业委员会主办,华中科技大学同济医学院、湖北省药学会和湖北省药学会承办。本次会议将特邀桑国卫院士、周宏灏院士、刘昌孝院士、李家泰教授、曾繁典教授等国内外知名学者;拟邀请国家科学技术部、国家自然科学基金委员会吴镭处长、国家食品药品监督管理局许嘉齐巡视员、李金菊处长等相关领导;同时邀请临床学科如心血管、肿瘤、内分泌、呼吸及感染等专业的临床药理学专家。

会议主题 新药临床评价与上市后药物再评价;上市中药的临床评价;药物临床研究中的政策法规及临床试验机构的规范化管理;国家新药创制重大科技专项的建设;药物警戒与临床合理用药进展;遗传药理学与个体化用药及其相关领域;临床药物代谢动力学研究;临床药理学研究的共性问题。

会议诚邀各科研院所、医疗机构、制药企业的各界同仁参会并踊跃投稿。会议期间将同时进行青年优秀论文评选活动,热烈欢迎 35 岁以下青年学者积极参与投稿和评奖。本次大会将授予国家级医学继续教育 (I 类)学分 10 分。

大会注册报名 请直接在线注册 (<http://m931.meeting163.com/meeting/index.asp?id=931>);也可下载报名表填写后以邮寄、传真或电子邮件发回。注册费:会议注册费 1000 元,在读研究生注册费 600 元。2010-08-15 前交纳,优惠 100 元。报到时,需提供有效学生证件。会务统一安排食宿,费用自理。摘要发表费:50 元/篇。

通讯地址 湖北省武汉市航空路 13 号 华中科技大学同济医学院临床药理研究所 徐戎老师收。

邮编: 430030

联系人: 陈汇, 辛华雯, 徐戎

Tel 027-83692628 027-68878688

Fax 027-83692628

E-mail: kykdh12@163.com

中国药理学临床药理专业委员会

2010 年 5 月 4 日